Aus der Kantonalen Heil- und Pflegeanstalt Münsingen
(PD Dr. H. Walther-Büel)

Über die Beeinflussung extrapyramidaler Motilitätsstörungen mit neuroplegisch wirksamen Pharmaka (Reserpin, Chlorpromazin)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von
Eugen Brander
von Ebnat (St. Gallen)

von der Medizinischen Fakultät genehmigte gekürzte Fassung

BASEL (Schweiz) S. KARGER NEW YORK

Arbeit unter Leitung von Herrn PD Dr. H. Walther-Büel

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des
Herrn Prof. Dr. M. Müller,
Psychiatrische Universitätsklinik, Waldau-Bern,
zum Druck als Dissertation genehmigt

Bern, den 17. Dezember 1955

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. W. Wilbrandt

R.U.L.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erschienen in der «Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie»
Vol. 132, No. 2–3, 1956

Brander, E.: Mschr. Psychiat. Neurol. *132*, 81–95, 1956

Aus der Kantonalen Heil- und Pflegeanstalt Münsingen (PD Dr. H. Walther-Büel)

Über die Beeinflussung extrapyramidaler Motilitätsstörungen mit neuroplegisch wirksamen Pharmaka (Reserpin, Chlorpromazin)

Von EUGEN BRANDER

Über die neuroplegisch wirksamen Stoffe, die seit ungefähr zwei Jahren in zahlreichen Fachgebieten der Heilkunde Eingang gefunden und die bereits eine differenzierte Überprüfung erfahren haben, orientiert uns das aktuelle Schrifttum mit einer schon beträchtlichen Publikationsreihe.

Bezüglich des *Reserpins* verweisen *H. J. Bein* und *E. Weber* auf jahrzehntelange Erfahrungen der wissenschaftlichen indischen Medizin (*De*, *Gupta* und Mitarbeiter, *Ray*, *Sen* und *Bose*) mit peroraler Verwendung pulverisierter Rauwolfiawurzeln, wobei neben Kreislaufwirkungen bei erregten Psychosen deutliche Beruhigungseffekte registriert wurden. Beim Tier gleicht das «Serpasilsyndrom» einem experimentell ausgelösten diencephalen Symptomenkomplex (*Bein*, *Groß* und Mitarbeiter), wobei es zu einer eigentümlichen Sedation und Inaktivierung kommt, die von der Wirkung bisher bekannter Sedativa und Hypnotica deutlich verschieden ist, weil der narkotische Effekt fehlt. Die experimentellen und klinischen Erfahrungen, bei denen immer wieder auf das Auftreten parkinsonistischer Symptome hingewiesen wurde, machen denn auch einen subkortikalen Angriffspunkt des Neuroplegikums wahrscheinlich.

Während das Reserpin pflanzlicher Herkunft ist und sich nicht von andern hirnwirksamen Substanzen ableitet, stammt das *Chlorpromazin* aus Entwicklungsarbeiten an Phenothiazinderivaten, die durch einen Antihistamineffekt und eine antiparkinsonistische Wirkung, durch eine Hirnstammaffinität mithin, charakterisiert sind

(Antergan, Phenergan, Diparcol, Parsidol). Von der vielseitigen zentralen und peripheren Wirkung des Chlorpromazins (im Handel als Largactil, Megaphen, Thorazine) sei wiederum die eigentümliche, durchaus nicht einer Narkose entsprechende Sedation und Inaktivierung und das Auftreten des «parkinsonoiden Syndroms» (*Bleuler*, *Haase*, *Staehelin* und Mitarbeiter, *Stoll* u. a.) unterstrichen.

Läßt man im Wirkungsbild des Reserpins und Chlorpromazins noch ungeklärte Einzelfragen und Differenzen beiseite, so springt doch die Ähnlichkeit hinsichtlich neuroplegischer Wirkung in die Augen. Über den Wirkungsmodus beider Substanzen bei der Therapie von Psychosen sind verschiedene Hypothesen geäußert worden (*Bleuler*, *Lehmann*, *Stoll* und Mitarbeiter, *Walther-Büel*); *H. Walther-Büel* hat den Mechanismus im Vergleich mit den andern somatischen Therapieverfahren als «Stresspanzerung» durch künstliche Erzeugung eines hirnlokalen Psychosyndroms umschrieben. Während bei den herkömmlichen Beruhigungsverfahren Dämpfungseffekte nach dem Prinzip des akuten exogenen Reaktionstypus von *Bonhoeffer* mit in der Hirnhierarchie absteigendem Verlauf und bei Überdosierung ein Coma mit Gefahr des Exitus erzeugt werden, setzt die Neuroplegie mit ihrem subkortikalen Angriffspunkt ein Stammhirnsyndrom mit rückläufiger Inaktivierung des kortikalen Apparates und parkinsonistischen Nebenerscheinungen bei Überdosierung.

Diese Besonderheiten führten uns zu der Frage, ob es *Beziehungen zwischen der Neuroplegie und den bekannten Stammhirnkrankheiten gibt*. Zufällige und experimentelle Beobachtungen eines durch Neuroplegika verstärkten Parkinsonismus bei Postencephalitikern (*Walther-Büel*)[1] und die Beobachtung eines überraschenden Besserungseffektes auf die motorischen Störungen bei Serpasilbehandlung einer Kranken mit Chorea *Huntington* (*H. Walther-Büel*, *E. Weber*) legten die Vermutung nahe, daß neuroplegische Pharmaka tatsächlich bei gewissen Stammhirnkrankheiten umschriebene Effekte zu erzeugen in der Lage sind. Eine Bestätigung ergeben anderweitige Beobachtungen. So berichtete *Fehr* über eine *Huntington*-Kranke mit schwerster Bewegungsunruhe, Hilflosigkeit und Pflegebedürftigkeit, bei welcher sich unter Anwendung von Largactil eine bedeutende Milderung der Dyskinesie einstellte, so daß sich die Kranke wieder weitgehend selber besorgen konnte. *A. M. Chalier-Gibert* beobachtete eine analoge Wirkung des Largactils an einem Fall von

[1] Der Effekt kurzfristiger, probatorischer Medikationen bei Parkinsonkranken wurde an der Psychiatr. Univ.-Klinik Burghölzli Zürich näher verfolgt.

Huntingtonscher Chorea. *S. Colombati* und *P. Benassi* sahen keine Wirkung von Serpasil bei drei Postencephalitikern und Verminderung der Bewegungsunruhe bei einer *Huntington*-Kranken. Ferner berichtete *J. Rigal* über einen Fall von erblichem Veitstanz mit ausgeprägten motorischen Störungen, die durch Largactilgaben günstig beeinflußt werden konnten.

Problemstellung und Methodik

Die mutmaßliche Beziehung des neuroplegischen Prinzips zum Funktionsbereich subkortikaler Hirnzentren veranlaßte uns, die aus ihr ableitbare und in klinischen Einzelbeobachtungen bereits nahegelegte Möglichkeit einer Beeinflussung von Stammhirndyskinesien nachzuprüfen und vorliegende Erfahrungen auf breiterer Grundlage zu vermehren. Die eingangs erwähnten Beobachtungen, wonach Neuroplegica in überdosierter Anwendung «parkinsonoide» Bilder erzeugen oder schon bei kleinen Gaben den postencephalitischen Parkinsonismus verschlimmern, auf der anderen Seite aber choreatische Hyperkinesen dämpfen, stehen offensichtlich in einer gewissen noch näher auszuführenden Entsprechung zu der neurologischen Gegensätzlichkeit zwischen parkinsonistischen und choreatisch-athetotischen Zuständen.

In Behandlungsversuchen bei Stammhirndyskinesien sind wir damit von der Vorstellung ausgegangen, daß Reserpin, bzw. Chlorpromazin, gerade innerhalb des Funktionsaufbaus des extrapyramidalen Systems in umschriebener, spezifischer Weise anzugreifen vermag, und haben uns die Aufgabe gestellt, im Rahmen einheitlich angeordneter Probemedikationen bei choreatischen und athetotischen Zuständen gleichsinnige, klinisch verwertbare Daten zu erheben. In dieser Absicht ermittelten wir durch eine generelle Umfrage bei den Schweizerischen Heil- und Pflegeanstalten, ferner in einzelnen somatischen Spitälern[1] 29 Patienten männlichen und

[1] Kant. Heil- und Pflegeanstalt Bellelay BE (Dir. Dr. *J.-J. Fehr*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Breitenau Schaffhausen (Dir. Dr. *O. Wanner*). – Kant. Heilanstalt Burghölzli Zürich (Prof. Dr. *M. Bleuler*). – Hôpital psychiatrique de Cery, Prilly-Lausanne (Prof. Dr. *H. Steck*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Friedmatt Basel (Prof. Dr. *J.E. Staehelin*). – Sanatorium für Nerven- und Gemütskranke Kilchberg ZH (Dr. *U.M. Strub*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Königsfelden AG (Dir. Dr. *P. Mohr*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Münsterlingen (Dir. Dr. *A. Zolliker*). – Neurologische Universitätspoliklinik und Klinik Zürich (Dr. *E. Baasch*). – Private Nervenheilanstalt «Schlößli» Oetwil a. See ZH (Dir. Dr. *M. Hinderer*). – Hospice cantonal de Perreux, Boudry NE (Dir. Dr. *E. de Montmollin*). –

weiblichen Geschlechts, die unter dem Bild einer neostriären Dyskinesie mit klassisch ausgeprägten motorischen Erscheinungen erkrankt waren. Auch war uns die Gelegenheit geboten, in 1 Fall einer ballistischen Dyskinesie einen Therapieversuch durchzuführen. In 26 Fällen wurden Medikationen mit Neuroplegica[1] nach einheitlich festgelegten Versuchsbedingungen durchgeführt. In 4 Fällen, die nicht nach schematischer Anordnung in das therapeutische Experiment einzubeziehen waren, wurden uns Daten von Serpasil-, bzw. Largactilbehandlungen zur Verwertung überlassen.

In einer kurzen Übersicht ergibt sich folgende Gruppierung der untersuchten Patienten:

I. In 20 Fällen, davon 15 Frauen und 5 Männer, liegt eine hereditär und klinisch sichergestellte *Chorea Huntington* mit typisch ausgeprägter, motorischer Symptomatik vor. Die Manifestationsdauer der hyperkinetischen Störungen liegt zwischen 1 bis über 20 Jahren, d.h. in 2 Fällen handelt es sich um Dyskinesien im Frühstadium, in 12 Fällen bestehen motorische Manifestationen zwischen 2½ und 20 Jahren, in 6 Fällen handelt es sich klinisch um typische Endzustände. Nach der Ausprägung der Zustandsbilder fand sich in 1 Fall eine angedeutete bis leichte, in 10 Fällen eine mittelschwere und in 9 Fällen eine schwere Dyskinesie. 17 der Kranken wiesen eine ausgeprägte hyperkinetisch-ataktische Motilitätsstörung mit klassischen Einzelmerkmalen auf, bei 3 Endzuständen wurde eine in der Richtung eines hypokinetisch-rigiden Syndroms abgewandelte Dyskinesie beobachtet.

II. In 4 Fällen handelt es sich um *symptomatische, choreiforme Hyperkinesen* mit einer Erkrankungsdauer von 2 bis 24 Jahren. 2 der Zustandsbilder sind postapoplektisch aufgetreten, in 1 Fall ist die Genese unklar, 1 Fall ist kongenitalen Ursprungs (erethischer, taubstummer Idiot mit choreiformen Bewegungsstörungen).

Kant. Heil- und Pflegeanstalt Rheinau ZH (Prof. Dr. *H. Binder*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Rosegg Solothurn (Dir. Dr. *O. Briner*). – Bürgerspital St. Gallen (Dr. *P. Rheiner*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Waldau-Bern (Prof. Dr. *M. Müller*). – Kant. Heil- und Pflegeanstalt Wil SG (Dir. Dr. *F. Singeisen*).

Den angeführten Anstalts- und Klinikvorstehern sowie ihren Mitarbeitern, die uns in kollegialer Bereitschaft und mit großzügigem Entgegenkommen eingehende Erhebungen ermöglichten und die benötigten Krankengeschichten zur Verfügung stellten, sind wir zu großem Dank verpflichtet.

[1] Versuchsmengen der Präparate Serpasil und Largactil wurden uns in verdankenswerter Weise von den Firmen CIBA und BARBEROT S.A. zur Verfügung gestellt.

III. In 3 Fällen bestehen *athetotische Dyskinesien* bei angeborenen Schwachsinnszuständen.

IV. In 1 Fall wurde im Anschluß an einen apoplektischen Insult ein *Hemiballismus* beobachtet.

Hinsichtlich der Behandlungstechnik wurden nach Möglichkeit einheitliche Anordnungen vereinbart und folgende Richtlinien festgelegt:

1. Abbruch jeder medikamentösen Therapie der Dyskinesie mindestens 14 Tage vor Beginn der probatorischen Behandlung.
2. Getrennte Anwendung der Neuroplegica, und zwar zunächst ein Versuch mit Serpasil, nach mehrwöchigem Intervall ein solcher mit Largactil.
3. Anwendung einer relativ hohen Initialdosis mit 10 mg Serpasil, bzw. 150 mg Largactil pro die. Perorale Verabreichung der Medikamente.

In der Beurteilung des Behandlungseffektes gingen wir von einem vorgelegten Frage- und Testschema aus. Ausgangsbefunde sowie laufende Erhebungen, um die an bestimmten Stichtagen während der Versuche gebeten wurde, richteten sich nach möglichst einfachen Kriterien, die Aufschluß über die quantitative und qualitative Beeinflussung der Bewegungsstörungen geben mußten, und zwar durch

1. Bestimmung des Ausmaßes der dyskinetischen Erscheinungen anhand des Grades der *allgemeinen motorischen Hilflosigkeit* nach mehr pflegetechnischen Gesichtspunkten (Grad der Immobilisierung auf der Krankenabteilung, Überwachungsbedürftigkeit, Behinderung bei der Nahrungsaufnahme, beim Ankleiden, bei der Körperpflege).
2. Prüfung anhand der Einschränkung der *feineren motorischen Funktionen* (Schriftproben und Zeichenversuche mit Vorlage einfacher Formelemente; Geschicklichkeitsprüfungen wie Anzünden eines Streichholzes, Einfädeln einer groben Nadel).
3. Kurze neurologische Routinestaten mit Beurteilung der Hyperkinesen nach den Grundstörungen des von *O. Foerster* analysierten choreatischen, bzw. athetotischen Syndroms.

Versuchsergebnisse und Diskussion

A. Dyskinesien bei Chorea hereditaria Huntington

Die Untersuchungen erfassen in dieser Gruppe 20 Patienten. In 13 Fällen kamen beide Neuroplegica zur Anwendung, und

zwar in getrennten Versuchen, davon waren in 3 Fällen bereits eingehend protokollierte Verläufe von Largactilversuchen bekannt, so daß wir auf Wiederholungen verzichteten. Die übrigen Behandlungsversuche erfolgen nach der beschriebenen, schematischen Anordnung.

In 5 weiteren Fällen kam nur Serpasil zur Verwendung, davon beschränken wir uns in 1 Falle, der nicht in unsere Versuchsreihe einzubeziehen war, auf eine kasuistische Mitteilung.

Sodann kam in den noch verbleibenden 2 Fällen nur Largactil zur Verabfolgung, davon wird im Falle einer ad exitum gekommenen Kranken ein früheres, von unseren Anordnungen unabhängiges Kurergebnis mitgeteilt.

In bezug auf die *Versuchsresultate* ergibt sich im untersuchten Material folgende Aufgliederung:

1. Serpasilversuche (18 Patienten)

a) Innerhalb einer ersten Gruppe von 6 Patienten ließ sich ein rasch, d.h. maximal innerhalb 1 Woche, eintretender, *guter und stabiler Effekt* beobachten.

Der Einfluß auf die gestörte Motorik charakterisierte sich in Form einer *allgemeinen Dämpfung und Ermattung* des choreatischen Bewegungsspiels, m.a.W., es trat eine deutliche quantitative Verminderung der motorischen Unruhe, in keinem Falle aber ein völliges Erlöschen der dyskinetischen Abläufe ein. Ferner büßte die choreatische Motilität unter dem medikamentösen Einfluß ihre Eigenart der einschießenden, ruckartigen und regellosen Störung ein, die Bewegungsformen wirkten stabiler, tonischer und gezielter.

Die Beeinflussung der Pflegesituation steht zu diesem Resultat in keiner Entsprechung, indem nur 2 der Kranken unter neuroplegischer Dämpfung wieder imstande waren, sich weitgehend selbst zu besorgen und nur noch mäßige Hilfeleistungen beanspruchten. Immerhin muß berücksichtigt werden, daß die Verbesserung der Pflegesituation nicht in allen Fällen zum einzig gültigen Kriterium für eine wirksame motorische Dämpfung werden konnte, da sich bei einer Reihe unserer Kranken für eine unausgesetzte Überwachung auch andere, pflegetechnisch ausschlaggebende Faktoren, wie z.B. fortgeschrittene Grade des dementativen Abbaus, schwere Wesensveränderung oder psychotische Abläufe zur Dyskinesie gesellten.

Dieser in den Versuchen als gut und stabil markierte Effekt verteilt sich auf *3 schwere* und *3 mittelschwere* Dyskinesien.

Die durchschnittlich in dieser Gruppe verabfolgte Minimaltagesdosis betrug 5,9 mg, die durchschnittlich maximale 10,1 mg per os. Die mittlere Behandlungsdauer erstreckte sich über zirka 24 Tage.

b) Bei 8 Kranken ließ sich ein durchwegs anhaltender *leichter Dämpfungseffekt* beobachten, nur in 1 Falle kam es dabei zu einer Verbesserung der Pflegesituation. In dieser Gruppe figurierten *3 schwere* (darunter 1 Fall mit einer hypokinetisch-rigiden Dyskinesie), *4 mittelschwere* und *1 leichte* Dyskinesie. Die durchschnittliche Minimaltagesdosis betrug 5,4 mg, die durchschnittlich maximale 8,4 mg per os. Mittlere Behandlungsdauer zirka 30 Tage.

c) *Kein Effekt* zeigte sich in 3 Fällen, davon bei *2 schweren* und im Falle *1 mittelschweren*, bereits in der Richtung eines *hypokinetisch-rigiden Syndroms* fortgeschrittenen Dyskinesie. Minimaldurchschnitt der Tagesdosierung 4,6 mg, maximaler Durchschnitt 6,4 mg per os. Mittlere Behandlungsdauer zirka 17 Tage.

d) Bei 1 Patient mit einer mittelschweren, bereits hypokinetisch-rigiden Bewegungsstörung kam es unter der Behandlung zu einer deutlichen Akzentuierung der Dyskinesie[1]. Minimaltagesdosis 3 mg, maximale 10 mg per os.

2. Largactilversuche (15 Patienten)

a) Bei 4 Patienten ließ sich ein rasch eintretender, *guter Effekt* feststellen, der den Beobachtungen bei den Versuchen mit Reserpin entspricht. Es kam in dieser Gruppe, in der es sich in *3* Fällen um eine *schwere*, in *1* Falle um eine *mittelschwere* Dyskinesie handelt, zur allgemeinen Dämpfung und Ermattung der Dyskinesie und zu einer gewissen Stabilisierung der gestörten Motorik. Auch hier ließ sich keine signifikante Verbesserung der Pflegesituation erzielen, indem nur in 2 Fällen in dieser Beziehung eine gewisse Erleichterung eintrat. Die durchschnittliche Minimaltagesdosis betrug 120,8 mg, die durchschnittlich maximale 350 mg per os, die mittlere Behandlungsdauer 91 Tage.

b) Ein *leichter Dämpfungseffekt* zeigte sich bei 5 Patienten, d.h. bei *2 schweren* und *3 mittelschweren* Dyskinesien. Durchschnittliche

[1] Nach einer kasuistischen Mitteilung aus der Kant. Heil- und Pflegeanstalt Waldau-Bern kam bei 2 mit Serpasil behandelten Fällen von Chorea *Huntington* unter der Medikation eine Akzentuierung der Dyskinesie zur Beobachtung.

Minimaltagesdosis 132,1 mg, durchschnittlich maximale 242,8 mg per os. Mittlere Behandlungsdauer 24 Tage.

c) *Kein Effekt* zeigte sich in 4 Fällen, darunter finden sich *3 schwere* und in 1 Fall eine *mittelschwere* Dyskinesie. Bei 2 der Kranken waren die Bewegungsstörungen bereits hypokinetisch-rigider Art. Minimaltagesdosis im Durchschnitt 125 mg, maximale 150 mg per os. Mittlere Behandlungsdauer 13 Tage.

d) Bei einer mittelschweren (hypokinetisch-rigiden) und bei einer leichten Dyskinesie führten die Behandlungsversuche zu einer Verschlimmerung der motorischen Störungen. Minimaltagesdosis im Durchschnitt 87,5 mg, maximale 175 mg per os. Mittlere Behandlungsdauer 12 Tage.

In tabellarischer Übersicht gruppieren sich die Versuchsergebnisse folgendermaßen:

Largactilversuche: 15 Fälle
Serpasilversuche: 18 Fälle

Behandlungseffekt	schwere Fälle (L. 8 Fälle) (S. 8 Fälle)		mittelschwere Fälle (L. 6 Fälle) (S. 9 Fälle)		leichte Fälle (L. 1 Fall) (S. 1 Fall)		Total L. 15 Fälle S. 18 Fälle	
	L.	S.	L.	S.	L.	S.	L.	S.
++ deutlich	3	3	1	3	–	–	4	6
+ leicht	2	3**	3	4	–	1	5	8
∅ kein Effekt	3**	2	1*	1*	–	–	4	3
— Verschlimmerung . .	–	–	1*	1*	1	–	2	1
							15	18

* hypokinetisch-rigide Dyskinesien
** davon 1 Fall mit hypokinetisch-rigider Dyskinesie
L. Largactilversuche
S. Serpasilversuche

B. Symptomatische choreiforme Dyskinesien

Die Untersuchung befaßte sich in 4 Fällen mit symptomatischen choreiformen Hyperkinesen mittelschweren bis schweren Grades.

In allen Fällen kam ein *Serpasilversuch* zur Durchführung mit einer Dauer von minimal 3, maximal 62 Tagen. Die verabfolgten Tagesdosen betrugen minimal 2, maximal 15 mg per os. Nur in 1 Falle ließ sich ein guter und stabiler Effekt beobachten, in 1 Fall zeigte sich eine nur leichte Dämpfung der motorischen Störungen, 2 Fälle blieben unbeeinflußt.

Largactilversuche, die bei 2 Fällen durchgeführt werden konnten, bewirkten eine leichte, vorübergehende Dämpfung der Dyskinesie. Behandlungsdauer 5 und 10 Tage, Tagesdosen zwischen 150 und 225 mg per os.

C. Athetotische Dyskinesien

3 Probanden mit ausgeprägten und schweren athetotischen Bewegungsstörungen wurden kurzdauernd mit Serpasil und Largactil behandelt. Für Serpasil betrug die minimale Tagesdosis 4 mg, die maximale 10 mg per os, für Largactil die minimale 75 mg, die maximale 150 mg per os. 2 Fälle blieben unbeeinflußt. In 1 Fall erzielte die Probemedikation mit beiden Neuroplegica in gleicher Weise einen guten Effekt im Sinne einer rasch eintretenden und deutlichen Dämpfung der Dyskinesie.

D. Hemiballistische Dyskinesien

1 Probandin, die an einer *hemiballistischen Dyskinesie* erkrankt war, zeigte unter Serpasil, das in einer Zeitspanne von 39 Tagen mit Tagesdosen von 3 bis 9 mg per os verabfolgt wurde, eine deutliche motorische Dämpfung, die jedoch nicht als ausschließlich neuroplegischer Effekt aufgefaßt werden dürfte, da die katamnestischen Befunde eine prozeßgebundene Spontanheilung wahrscheinlich machen.

Die vorliegenden Ergebnisse scheinen die schon von *Walther-Büel* dargelegte Vermutung, es könne die choreatische, bzw. die ihr wesensähnliche athetotische Dyskinesie im Sinne einer gewissen Spezifität recht oft und jedenfalls viel deutlicher, als dies mit früher versuchten Präparaten der Fall war, mit neuroplegisch wirksamen Substanzen gedämpft werden, zu bestätigen. Die klinischen Beobachtungen gehen dahin, daß die dyskinetischen Abläufe unter der neuroplegischen Medikation in übereinstimmender Weise eine Abwandlung im Sinne einer Dämpfung erfahren. Dabei lassen sich gewisse Kriterien sowohl in quantitativer wie auch in qualitativer Richtung festlegen. Wir meinen damit zunächst die reine Minderung im Ausmaß und in der Heftigkeit der Bewegungsunruhe, wobei gerade ein Matterwerden der pathologischen Motilität, mitunter ein fast völliges Erlöschen einzelner Komponenten wie z. B. des Grimassierens, sinnfällig werden kann. Auch die qualitativen motorischen

Charakteristika scheinen aber im Versuch in ihrem Erscheinungsablauf beeinflußt. So ließ sich in einer Reihe von Fällen festhalten, daß das Ungeordnete, Zufällige und Zwecklose der an sich quantitativ schon geminderten Hyperkinese weniger in Erscheinung trat, daß dagegen aber – und dies vor allem beim Choreatiker – die unvermittelt ausfahrenden Impulse nachließen, die intentionellen und reaktiven, eine normale Motorik ersetzenden Massenbewegungen sich abschwächten und an ihre Stelle motorische Leistungen traten, die gezielter, stabiler und tonischer wirkten. In gegensätzlicher Entsprechung zu dieser Beobachtung steht nun die von verschiedenen Autoren (*Bleuler*, *Staehelin*, *Stoll* u.a.) bestätigte Erfahrung, daß bei Überdosierung mit neuroplegisch wirksamen Pharmaka abnorme motorische Erscheinungsbilder im Sinne eines parkinsonoiden Zustandes hervorgerufen werden, daß ferner, wie dies vereinzelte Mitteilungen (*Walther-Büel*) eindrücklich dartun, *Parkinson*kranke unter der Einwirkung von Reserpin, bzw. Chlorpromazin steifer, rigider und damit erheblich hilfloser wurden. In dieser Richtung auffällig ist ferner die Tatsache, daß choreatische Spätzustände von bereits hypokinetisch-rigider, m.a.W. «parkinsonoider», Ausprägung auf Neuroplegica nur ungenügend oder überhaupt nicht reagierten, z.T. sogar eine Verschlimmerung erfuhren. Es drängt sich damit die Frage auf, ob nicht ein bestimmter, noch nicht näher geklärter Antagonismus zwischen Chorea und Parkinsonismus besteht, indem die als «Parkinsonica» wirkenden Neuroplegica «antichoreatisch» wirken. Zu der augenfälligen neurologischen Gegensätzlichkeit – Parkinsonismus: Rigor bzw. Hypertonus und Hypokinese – Chorea: Hypotonus und Hyperkinese – gesellt sich eine analoge Gegenüberstellung auf pharmakologischer Ebene. Wir möchten in diesem Zusammenhang beifügen, daß *Grünthal* in seiner Einführungspublikation über das Parpanit von der Möglichkeit einer pharmakologischen Analyse der extrapyramidalen Bewegungsstörungen sprach, indem er von übereinstimmenden Erhebungen ausging, wonach dieser die parkinsonistische Dyskinesie günstig beeinflussende Wirkstoff bei choreatischer Bewegungsunruhe keinen Dämpfungseffekt herbeiführte. Die neueren Erfahrungen mit den Neuroplegica vermögen in sinnvoller Weise an diese Methode anzuknüpfen.

Wir wenden uns damit der Frage zu, inwiefern die neuroplegisch wirksamen Substanzen eine gerichtete und elektive Wirkung im Bereiche bestimmter Hirnformationen zu entfalten vermögen. Wir

sind bereits über deren subkortikalen Angriffspunkt mehrheitlich unterrichtet. So zeigt das im Tierversuch erzeugte «Serpasilsyndrom» formale Übereinstimmungen mit einem bei der Katze auszulösenden diencephalen Symptomenkomplex (*Bein*, *Groß*, *Tripod* und *R.Meier* [1953]). Auf anderem Wege wird nach den Untersuchungen von *Schneider* und *Earl* ein primärer subkortikaler Angriffspunkt wahrscheinlich, indem bei mit Serpasil behandelten Affen keine EEG-veränderungen zum Nachweis kamen. Daß der Angriffspunkt des Neuroplegikums im Stammhirn zu lokalisieren ist, wird auch von klinisch-psychiatrischer Seite her vermutet. *Haase* geht bei der Deutung des psychomotorischen Syndroms bei Chlorpromazin-Dauerbehandlung von der Auffassung aus, daß der unter der Behandlung eintretende psychomotorische Antriebsverlust striären Ursprungs sein müsse, indem er den Wirkungsablauf der Medikation mit den Stadien der Encephalitis lethargica vergleicht und hinsichtlich der eintretenden Aktivitätsverminderung das Erscheinungsbild in bestimmten Punkten von den stirnhirnbedingten Ausfallssyndromen (einschließlich der frontalen Symptomatologie nach Leukotomie) abgrenzt. *Heimann* fand nach einmaligen Largactilgaben bei gesunden Versuchspersonen elektroencephalographisch die Vorstadien und das erste Stadium des normalen Schlafes und schloß in einer Gegenüberstellung zur Pharmakophysiologie des Scopolaminrausches auf einen eng umgrenzten, d.h. auf den Hirnstamm beschränkten Angriffspunkt des neuroplegischen Wirkstoffes. *Lehmann* berichtete über die Kontrolle und Behandlung psychomotorischer Erregungszustände mit Largactil und lokalisiert den Angriffspunkt des Pharmakons in die die motorischen und autonomen Prozesse integrierende formatio reticularis des Hirnstammes.

Das Lokalisationsproblem im extrapyramidalen System hinsichtlich der choreatischen Erkrankungen ist heute noch nicht einheitlich festgelegt und geklärt. Mit *Grünthal* und unter Hinweis auf Übersichtsreferate von *Runge* und *Derwort* muß festgehalten werden, daß choreatische Zustandsbilder beim Menschen von fast jeder Stelle des extrapyramidal-motorischen Systems aus unter besonderen, teils noch nicht näher bekannten Umständen einmal entstehen können. *Runge* verweist bei der Deutung des Zustandekommens hyperkinetischer Syndrome, insbesondere der choreatischen und athetotischen Bewegungen auf zweierlei Gruppen von Ansichten, von denen die eine die Wichtigkeit der Großhirnrinde, die andere die Wichtigkeit der zentralen Ganglien bzw. auch subthalamischer

Regionen für die Entstehung dieser Bewegungen betont. Nach der alten Auffassung von *O. Foerster* sollte dem choreatischen, bzw. athetotischen Syndrom eine Erkrankung des Corpus striatum im engeren Sinne, d.h. des Nucleus caudatus und des Putamens zugrunde liegen. Von vergleichend-anatomischen Untersuchungen ausgehend erörterten *Vogt* und *Foerster* die Onto- und Phylogenese der Entwicklung der Motilitätsformen. Sie vertraten die Meinung, daß das Striatum ein dem Pallidum superponiertes, entwicklungsgeschichtlich jüngeres Organ darstelle, das im Sinne von Hemmung und Regulierung die Tätigkeit der letzteren, herkömmlich älteren Hirnformation zu moderieren hat. Den theoretischen Darlegungen folgend soll bei Ausfall dieser Inhibition, einer sogenannten «Ataxie des Striatums», die Pallidumtätigkeit ein pathologisches Übermaß erfahren, welche sich in den intensiv und extensiv gesteigerten, ins Groteske wachsenden Reaktiv- und Ausdrucksbewegungen, m.a.W. in der Gestalt einer choreatischen oder athetotischen Dyskinesie zu erkennen gibt. In Anlehnung an diese heute zweifellos überholte Auffassung sind wir wohl kaum dazu berechtigt, einen Funktionszusammenhang dieser Art in pharmakologischer Sicht zu deuten und etwa die Frage aufzuwerfen, ob dem Reserpin, bzw. Chlorpromazin als Teilfunktion seines Wirkungsspektrums eine Dämpfung der enthemmten, fehlregulierten Pallidumaktivität zukommt, andererseits den Eintritt eines parkinsonoiden Zustandes bei neuroplegisch behandelten, motorisch Gesunden dahin zu interpretieren, daß durch eine pharmakologische Hemmung der physiologischen Pallidumtätigkeit ein akinetisches Syndrom zustande kommt[1]. Immerhin gewinnen hier die Mitteilungen von *Spiegel* und *Wycis* ein bestimmtes Interesse. Ob die choreatischen Hyperkinesen vom Pallidum oder von der Hirnrinde ausgehen, wurde auf Grund von

[1] In einer soeben veröffentlichten Arbeit vertreten *Rinaldi* und *Himwich* auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen die Ansicht, daß eine erhöhte Tätigkeit des aktivierenden Systems der mesodiencephalen Formatio reticularis in der Erzeugung parkinsonistischer Symptome von Bedeutung ist. Die selektive Wirkung von Atropin und ähnlichen Substanzen auf parkinsonistische Zustände wird durch die Tatsache erklärt, daß ein cholinergischer, atropinempfindlicher Mechanismus in der Funktion des aktivierenden Systems eine Rolle spielen muß. Von besonderem Interesse ist die von den Autoren mitgeteilte Beobachtung, daß Reserpin ausschließlich, Chlorpromazin erst bei größerer Dosierung eine elektroencephalographisch registrierbare, der Atropinwirkung inverse, erhöhte Tätigkeit des aktivierenden Systems herbeiführt.

Beobachtungen an Chorea-*Huntington*-Kranken mit umschriebenen therapeutischen, elektrolytischen Läsionen beider Pallida von den genannten Autoren zu klären versucht. Bei einem Teil der Patienten wurde die Hyperkinese nach dem Eingriff auf beiden Seiten entscheidend vermindert bis nahezu vollständig beseitigt. Diese kinemato- und elektromyographisch registrierten und belegten Erfahrungen werden von den Autoren als Stütze für die pallidäre Theorie der choreatischen Hyperkinese herangezogen.

Unsere Vorstellungen erfahren aber Kritik und Einschränkung, wenn *Haase* in seiner Publikation über die «Psychosomatik» der extrapyramidalen Motilitätsstörungen darauf verweist, daß bei der genetischen Betrachtung weniger die einzelnen, motorischen Zentren im Sinne einer stets als begrenzt aufzufassenden Ursache-Wirkungs-Kette als mehr die Funktionskreise zu betonen seien, die anstelle isoliert funktionierender Gehirnzentren für die Ausregulierung der Motorik verantwortlich seien, wobei gleichsinnige Störungen auftreten könnten, wenn eine Schädigung an verschiedenen Punkten dieses Kreises einsetzt. Nach einer vorübergehenden Überwertung der Funktion des Striatums hat, wie *Haase* ausführt, die Hirnpathologie gezeigt, daß ein Zustandekommen choreatischer Bewegungen auch bei Läsionen des Nucleus dentatus, der Bindearme u. a. beobachtet wurde. Nach *Wilson*, der von «suprapyramidalen» Bewegungsstörungen spricht, kann zudem eine Rindenläsion im Bereiche des Gyrus postcentralis für eine choreatische Dyskinesie verantwortlich sein; er vermutet, daß die Bewegungsstörung direkt über die Hirnrinde zustandekommen müsse, da sie zu differenziert sei, um direkt auf ein enthemmtes Pallidum zurückgeführt werden zu können. In analoger Betrachtung wird die geläufige Feststellung, daß choreatische und athetotische Abläufe einen autonomen Charakter tragen und der Willensbeeinflussung nicht unterstehen, von ihm mit einer transkortikalen Hemmungsstörung in Zusammenhang gebracht. Damit bleibt das eigentliche Wesen der Beziehung der Neuroplegica zu den Stammhirnerkrankungen noch weitgehend ungeklärt und im vorläufigen Bereiche mehr spekulativer Erörterungen.

Zusammenfassung

Es wird auf die aus klinischen Einzelerfahrungen nahegelegte Beziehung der Neuroplegie zu den Stammhirnkrankheiten eingegangen und über eine Reihe von Behandlungsversuchen berichtet.

30 Probanden, bei denen sich choreatische (22 *Huntington*-Fälle, 4 symptomatische Zustände), bzw. athetotische Dyskinesien, in 1 Falle ein Hemiballismus vorfinden, wurden nach einheitlicher Fragestellung getrennten Probemedikationen mit Serpasil und Largactil unterzogen. Die Versuchsergebnisse vermögen darzutun, daß die hyperkinetischen Abläufe eine graduell unterschiedliche, zum Teil signifikante, quantitativ und qualitativ in bestimmter Richtung charakterisierte Dämpfung erfahren. Die vermutbaren Möglichkeiten pharmakodynamischer Wirkungsabläufe werden theoretisch erörtert.

Résumé

Sur la base d'expériences cliniques l'auteur expose les rapports étroits qui existent entre la névroplégie et les affections du tronc cérébral; il rapporte une série d'essais de traitement. Trente malades, au nombre desquels se trouvaient des cas de dyscinésies choréique (22 cas de *Huntington*, 4 états symptomatiques) ou athétosiques, un cas d'hémiballisme, ont été soumis, après investigation de chacun d'eux, à des médications d'essai distinctes au Serpasil et au Largactil. Les résultats de ces expériences permettent d'affirmer que les épisodes hypercinétiques subissent une atténuation caractéristique, partiellement significative, à la fois quantitative et qualitative. Exposé théorique des possibilités d'action pharmaco-dynamique que l'on peut envisager.

Summary

The relationship, made probable on clinical grounds, between neuroplegia and the affections of the brainstem, is entered into, and a series of therapeutic experiments is reported. The thirty propositi included choreic cases (22 *Huntington*, 4 symptomatic), athetotic dyskinesias, and in 1 case hemiballism. They were submitted to therapeutic trials with serpasil and largactil, separately, given according to the terms of a uniform formulation. The results are sufficient to show that the hyperkinetic manifestations underwent gradual extinction along lines which differed, quantitatively and qualitatively, in definite and in part significant ways: The conjectural possibilities of changes in pharmacodynamic effect are disscused theoretically.

LITERATUR

Bein, H.J.: Experientia *9*, 107, 1953. – *Bein, H.J., F. Groß, J. Tripod* und *R. Meier:* Schweiz. med. Wschr. *83*, 1007, 1953. – *Bleuler, M.:* Praxis *48*, 1030, 1954. – *Bonhoeffer, K.:* Die Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen. *Aschaffenburgs* Handb. der Psychiatrie, spez. T., 3. Abtg., 1. Hälfte, 1912. – *Chalier-Gibert, A.M.:* Diss., Toulouse 1953. – *Chopra, R.N.:* Indigenous drugs of India. Calcutta 1933. – *Colombati, S.* e *P. Benassi:* Gaz. med. ital. *113*, 10, 1954. – *De, N.:* Trans. med. Coll. Reun., Calcutta 7, 1944/45; Indian J. Neurol. *2*, 62, 1950. – *Derwort, A.:* Fortschr. Neurol. Psychiat. *15*, 57, 1943. – *Fehr, J.-J.:* mündl. Mitteilung. – *Foerster, O.:* Z. ges. Neurol. Psychiat. *73*, 1, 1921. – *Grünthal, E.:* Schweiz. med. Wschr. *50*, 1286, 1946. – *Grünthal, E.:* Mschr. Psychiat. Neurol. *120*, 335, 1950. – *Gupta, J.C., A.K. Deb* and *B.S. Kahali:* Indian med. Gaz. 1943, 547. – *Haase, H.-J.:* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *74*, 180, 1955. – *Haase, H.J.:* Nervenarzt *25*, 486, 1954. – *Heimann, H.* und *P.N. Witt:* Mschr. Psychiat. Neurol. *129*, 104, 1955. – *Lehmann, H.E.:* Nervenarzt *25*, 322, 1954. – *Mielke, F.A.:* Arch. Psychiat. Nervenkr. (im Druck). – *Ray, P.K.:* Indian J. Neurol. *3*, 380, 1952. – *Rigal, J.:* mündl. Mitteilung. Paris, Oktober 1955. – *Rinaldi, F.* und *H.E. Himwich:* Confin. neurol. *15*, 209, 1955. – *Runge, W.:* Fortschr. Neurol. Psychiat. *8*, 109, 1936. – *Schneider, J.A.* und *A.E. Earl:* Neurol., Minneapolis *4*, 657, 1954. – *Sen, G.* und *K. Bose:* Indian med. World 1931, zit. nach *Chopra.* – *Spiegel, E.A.* und *H.T. Wycis:* Neurol., Minneapolis *3*, 261, 1953. – *Staehelin, J.E., P. Kielholz, F. Labhardt* et al.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. *73*, 288, 1954. – *Stoll, W.A., M. Bleuler, F.A. Mielke* und *R. Heß:* Schweiz. med. Wschr. *85*, 439, 1955. – *Walther-Büel, H.:* Mschr. Psychiat. Neurol. *129*, 286, 1955. – *Weber, E.:* Schweiz. med. Wschr. *84*, 968, 1954. – *Kinnier-Wilson, S.A.:* Sonderausgabe von Heft 75 der Abhandlungen aus der Neurologie, Psychiatrie, Psychologie und ihren Grenzgebieten. S. Karger, Berlin 1936. p. 1.

Adresse des Autors: Dr. E. Brander,
Kant. Heil- und Pflegeanstalt,
Münsingen (Schweiz).

Curriculum vitae

Ich wurde am 26. Februar 1922 in Chur geboren, besuchte Primarschule, Progymnasium und Gymnasium in Bern und bestand daselbst 1941 die Maturitätsprüfung. Mein Medizinstudium an der Universität Bern schloß ich mit dem Staatsexamen vom Herbst 1949 ab. 1950 wandte ich mich der psychiatrischen Fachausbildung zu und war als Assistenzarzt an der Kant. Heil- und Pflegeanstalt Münsingen, der Heilanstalt Burghölzli sowie der psychiatrischen Universitätspoliklinik des Kantonsspitals in Zürich tätig. Das internmedizinische Pflichtjahr absolvierte ich im Tiefenauspital der Stadt Bern.

Seit dem 1. November 1954 arbeite ich als Oberarzt an der Kant. Heil- und Pflegeanstalt Münsingen.